

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann

OBJEKTIVIERUNG DER WIRKUNG
ORALER SCHNUPFENMITTEL

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sabine Wentzel geb. Zenker

aus Dresden

1970
—

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten
der Freien Universität Berlin im Städtischen
Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

OBJEKTIVIERUNG DER WIRKUNG ORALER SCHNUPFENMITTEL

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sabine Wentzel geb. Zenker

aus Dresden

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Korreferent: Professor Dr. med. Diether N e u b e r t

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.1.1970



M e i n e n E l t e r n



Digitized by the Internet Archive
in 2026

G L I E D E R U N G

- I. Einleitung und Problemstellung
- II. Pharmakologie der oralen Schnupfenmittel
- III. Versuchsgrundlage
- IV. Untersuchte Personen
- V. Versuchsdurchführung
- VI. Auswertung der Ergebnisse
- VII. Zusammenfassung

I. E I N L E I T U N G

Die häufigste Infektionskrankheit in unseren Breitengraden ist der akute Schnupfen, der mit den bekannten Erscheinungen wie Niesreiz, Geruchsstörungen, verstärkter Sekretion, Druckgefühl im Kopf, Abgeschlagenheit und Fieber einhergeht. Das Hauptsymptom der Rhinitis acuta ist die Beeinträchtigung der Nasenatmung, die durch eine mehr oder minder starke Schwellung der Schleimhaut hervorgerufen wird.

Trotz seiner relativen Gutartigkeit kann der Schnupfen zu einem sozialmedizinischen Problem werden, da die Gesamtzahl der versäumten Arbeitstage und auch die Beeinträchtigung der Arbeitsleistung wirtschaftlich spürbare Folgen haben können. So wurde von REIMAN (1946) und dem amerikanischen "Public Health Service" festgestellt, daß durch den Schnupfen mehr Arbeitszeit versäumt wird, als durch alle anderen Krankheiten zusammengekommen. Die Kosten des jährlichen Ausfalles werden in den USA auf 5 Milliarden Dollar geschätzt. In Deutschland dürften die Verhältnisse ähnlich liegen. Andere Ermittlungen ergaben, daß auf 1000 Personen pro Jahr 300 bis 4000, d. h. auf 1 Person 0,3 bis 4 Erkrankungen an Schnupfen vorkommen (GREENSPAN 1943, KEEFER 1943, SMILEY 1929 und 1944, TOWNSEND and SYDENSTRICKER 1927).

Lokal abschwellende Präparate von rasch einsetzender Wirkung erfordern häufig eine wiederholte Anwendung. Die Behandlung ist auch schwierig, da Nasentropfen im Liegen angewandt werden müssen und überdies die für eine Behandlung erforderliche Sauberkeit am Arbeitsplatz oft nicht gewährleistet wird. Als unvorteilhaft erwies sich außerdem die beschränkte Ausdehnung des erreichbaren Schleimhautbezirkes, und ferner tritt bei einigen hierbei angewandten Nasentropfen nach längerem Gebrauch eine Schädigung der Schleimhaut und des Flimmerepithels auf (BARAVELLI und CERONI 1962, LEGLER 1959, MITTERMAIER 1948).

Diese Nachteile sollen durch eine Therapie des Schnupfens mit oralen Medikamenten aufgehoben werden. Hierbei stellt sich die Frage nach einer geeigneten, objektiven Methode zur Untersuchung der Wirksamkeit. Die Befragung der Patienten ist kein ausreichendes Kriterium, obwohl man auf ihre Angaben nicht verzichten sollte. Auch die Beurteilung nach dem rhinoskopischen Bild ist zu ungenau: nicht nur die unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse, sondern auch die unterschiedlichen Schwellungszustände sind mit dem Auge allein schwierig zu beurteilen. Die Bestimmung des Blutspiegels und der Urinkonzentration des Medikamentes sagt nichts über seine abschwellende Wirkung auf die Nasenschleimhaut aus. Die objektive Methode der nasalen Temperaturmessung gibt zwar Hin-

weise auf die Wirksamkeit eines Mittels, aber keine genaueren Anhaltspunkte für den erreichten Grad der Schleimhautabschwellung. Die Rhinomanometrie dagegen ermöglicht durch direkte Messung der Volumenströmungen und der Druckdifferenzen eine genaue Beurteilung der Veränderung der Schleimhautschwellung und besitzt somit objektive Aussagekraft.

Im Laufe meiner Untersuchungen erschien ein Aufsatz von WEISBERG und BRESLOW (1966) über die Wirkung eines die Nasenschleimhaut abschwellenden Präparates. Die Autoren verwendeten dabei die sogenannte relative anteriore Rhinomanometrie. Hierbei wurde lediglich die Veränderung des Druckes auf nur einer Nasenseite, nicht jedoch die Änderung des durchströmenden Luftvolumens gemessen.

Die von mir durchgeführte Untersuchung berücksichtigt darüber hinaus die Änderung der Volumenströmung und zeigt die abschwellende Wirkung auf die Schleimhäute beider Nasenseiten zugleich an. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, daß die Untersuchungen vom Nasencyclus unabhängiger werden. Der Nasencyclus bedeutet, wie BEICKERT (1951) und SOUBEYRAND (1964) nachgewiesen haben, ein rhythmisches Schwanken der Gefäßinnervation, wobei als Besonderheit eine kompensatorische Seitengegensätzlichkeit auftreten soll, d. h. in den weit- aus meisten Fällen zeigt sich bei Schwellen der einen Seite eine kompensatorische Abschwellung der Gegenseite. Der Luftwiderstand der Nase soll dadurch meist einen konstanten Mit-

telwert bei der beidseitigen Atmung haben. Bei einseitigen Nasenwiderstandsmessungen kann dagegen der nasale Cyclus nicht berücksichtigt werden und es besteht somit die Gefahr eines Phasenwechsels während der Messung.

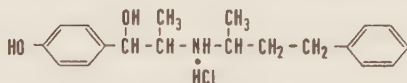
II. PHARMAKOLOGIE

Zunächst soll die Pharmakologie der untersuchten Präparate dargestellt werden.

a ARBID[®] besitzt folgende Zusammensetzung in einem Dragee:

1,5 mg	Buphenin Hydrochlorid
1,5 mg	Diphenylpyralin Hydrochlorid
40 mg	Dimethylaminophenazon
40 mg	Vitamin C
20 mg	Rutin

a1 Buphenin ist ein Phenyl-butyl Derivat des Oxyephedrins.



Durch die Verlängerung der Seitenketten am Stickstoff tritt über eine β - Rezeptorenerregung eine Vasodilatation der Gefäße der Skelettmuskulatur und der Haut ein. Um die daraus resultierende Mehrdurchblutung aufrechtzuerhalten, bewirkt Buphenin eine Steigerung des Herzminuten- und des Schlagvolumens (KAISER und MAURER 1951, WIEMERS 1950, KÜLZ und SCHNEIDER 1950). Die Abnahme des peripheren und elastischen Widerstandes führt zu einer Verminderung des diastolischen Druckes.

Durch die Vergrößerung des Schlagvolumens tritt jedoch eine solche Erhöhung der Pulsamplitude auf, daß der systolische Druck ansteigt oder gleichbleibt (KAISER und MAURER 1951, WIEMERS 1950, KÜLZ und SCHNEIDER 1950). Diese effektive Mehrdurchblutung soll ein stärkeres Anfluten der anderen Wirkungsbestandteile des Arbits hervorrufen, so daß die am Entzündungsort bestehende Peristase beseitigt und die schädlichen Entzündungsstoffe abtransportiert werden.

Da Buphenin nach oraler Einnahme schnell resorbiert wird, setzt seine Wirkung nach ungefähr 7 Minuten mit einem Maximum nach 12-20 Minuten ein. Die Wirkungsdauer beträgt 1-2 Stunden. Eine Tachyphylaxie in dem Sinne, daß bei wiederholter Gabe die periphere Durchblutungssteigerung vermindert würde, tritt nicht ein. Eine Gewöhnung tritt insofern auf, als die zentralen Nebenwirkungen, die vor allem bei vegetativ labilen Personen eintreten können, wie nervöse Unruhe, Hände-zittern, Herzklopfen, bei wiederholter Medikation abnehmen, so daß die Dosis, die ohne Nebenwirkungen vertragen wird, rasch gesteigert werden kann (KAISER und MAURER 1951, WIEMERS 1950, KÜLZ und SCHNEIDER 1950).

LENK (1958) konnte mit Buphenin an der Nasenschleimhaut des Kaninchens eine kapillarmikroskopisch nach-

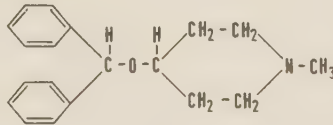
gewiesene Erweiterung der kleinen Gefäße und Präkapillaren sowie das Aufschießen von zahlreichen Kapillaren beobachten. Beim Menschen wurde eine Steigerung der Nasenschleimhaut-Temperatur von 1-1,7 Grad Celsius nachgewiesen.

a2 Antihistaminika sind Substanzen, die die Wirkungen des Histamins in verschiedenem Ausmaß hemmen können. Sie verhindern aber nicht die Freisetzung von Histamin, noch fördern sie seinen Abbau. Die Wirkung der Antihistamine beruht vielmehr auf der Affinität zum gleichen Rezeptor, denn Histamin kann seine Wirkung nur dann voll entfalten, wenn es mit dem Rezeptor eine Bindung eingehen kann, dieser also noch nicht mit Antihistaminen besetzt ist. Der Grund für diese kompetitive Hemmung zwischen Histamin und Antihistaminen liegt wohl in ihrer chemischen Verwandtschaft (KUSCHINSKY 1966, GOODMAN und GILMAN 1965, MØLLER 1966). Unter den Eigenschaften der Antihistamine stehen in diesem Zusammenhang die antiallergische und sekretionshemmende Wirkung und die Wirkung auf die Kapillarpermeabilität im Vordergrund. Die Antihistamine vermindern die durch Histamin hervorgerufene Permeabilitätssteigerung der Kapillaren und verhindern somit das Auftreten von Ödemen, außerdem wird eine Dilatation der Kapillaren aufgehoben (KUSCHINSKY 1966,

GOODMAN und GILMAN 1965). Die antiallergischen Eigenschaften der Antihistamine eignen sich zur Behandlung von allergischen Erkrankungen, bei denen Histamin eine wichtige Rolle spielt, z. B. Heuschnupfen.

Sie werden vom Magen-Darm-Kanal gut resorbiert und nach oraler Verabreichung setzt die Wirkung nach 20-60 Minuten ein. Sie hält ungefähr 2-6 Stunden an (MØLLER 1966).

- a3 Das im Arbid enthaltene Antihistaminikum Diphenylpyralin gehört zu den wirksamsten Histamininhibitoren.



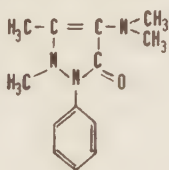
LORENZ (1961) berichtet, daß Diphenylpyralin einen guten kapillarabdichtenden und ödemhemmenden Effekt besitzt. Außerdem hat es eine intensive gefäßspasmolytische und antiallergische Wirkung. Diphenylpyralin weist ferner einen starken anticholinergischen und vagusdämpfenden Effekt auf und bewirkt somit eine Hemmung der Drüsensekretion, insbesondere der Drüsen des Respirationstraktes.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen der Antihistaminika sind die entstehende Müdigkeit und die Tendenz

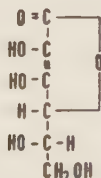
zur Sedation, so daß häufig eine Verminderung der Dosis oder eine Kombination mit Stimulantien erforderlich wird (GOODMAN und GILMAN 1965).

Nach LORENZ (1961) konnten aber bei Diphenylpyralin im Tierversuch keine sedierenden Effekte nachgewiesen werden.

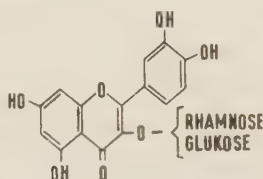
- a4 Dimethylaminophenazon besitzt eine gute antipyretische, antiphlogistische und analgetische Wirkung, durch die die unangenehmen Begleitsymptome des grippalen Infektes und das Entzündungsgeschehen im Nasen-Rachenraum vermindert werden sollen (KUSCHINSKY 1966, MØLLER 1966).



- a5 Eine weitere Substanz des Arbids ist das Vitamin C. Es bringt als universeller Zellaktivator die Wirkstoffe zu optimaler Entfaltung und erhöht die mechanische Resistenz der Kapillarwände (MØLLER 1966).



- a6 Das weiterhin im Arbid enthaltene Rutin besitzt eine noch stärkere Wirkung auf die Kapillarpermeabilität als das Vitamin C. Es erhöht seine Resorption und Zellwirksamkeit, außerdem wirkt es zusätzlich entzündungshemmend (MøLLER 1966).



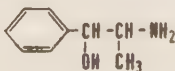
- b TRIAMINIC [®] stellt ein orales Schnupfenmittel mit einer Wirkung bis zu 8 Stunden dar. Dieser Langzeiteffekt wird durch das Aufteilen der Tablette in einen Mantel und einen Kern erreicht. Der Mantel löst sich innerhalb weniger Minuten nach oraler Gabe auf und die darin enthaltenen Wirkstoffe wirken 3-4 Stunden. Danach zerfällt der Kern und entfaltet für weitere 3-4 Stunden seine Wirkung.

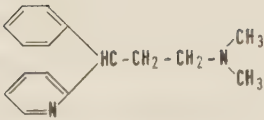
Zusammensetzung von Triaminic in einer Tablette:

Phenylpropanolamin.hydrochl.	0,050 g
Pheniramin. maleinic.	0,025 g
Pyrilamin. maleinic.	0,025 g
Coffein	0,080 g

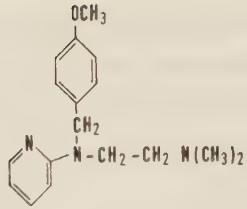
b1 Phenylpropanolamin ist ein sympathicomimetisches Amin und seine pharmakologischen Eigenschaften sind bei gleicher Dosierung denen des Ephedrins sehr ähnlich. Es unterscheidet sich vom Ephedrin chemisch nur durch das Fehlen einer Methylgruppe am Aminonitrogen. Seine Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung der Katecholaminoxidase im Bereich der sympathischen Endorgane (GADDUM und KWIATKOWSKI 1938). Die Schleimhautabschwellung wird durch eine periphere Vasokonstriktion erreicht, die zwar etwas langsamer als nach Ephedrin eintritt, aber wesentlich länger anhält, ohne eine sekundäre Gefäßblähmung zu hinterlassen. Dies beruht wahrscheinlich auf dem unterschiedlichen Angriffspunkt beider Substanzen. Phenylpropanolamin kontrahiert vor allem die Arteriolen und beeinflusst erst in zweiter Linie die Weite der Kapillaren.

Ein Hauptvorteil des Phenylpropanolamins gegenüber vielen anderen Sympathicomimetika liegt darin, daß diese Substanz auch bei peroraler Verabreichung wirksam ist, da sie einerseits von inaktivierenden Enzymsystemen nicht angegriffen wird und andererseits in höherer Konzentration verabreicht werden kann (GOODMAN und GILMAN 1965).



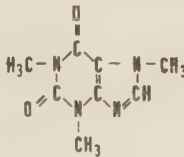


PHENIRAMINMALEAT



PYRILAMINMALEAT

- b2 Die im Triaminic enthaltenen Antihistaminica sind Pheniraminmaleat und Pyrilaminmaleat. Sie gehören beide zu den oral wirksamsten Histaminantagonisten (GOODMAN und GILMAN 1965). Durch die Kombination dieser beiden Antihistaminica soll eine Summation ihrer vielfältigen Wirkungen, eine Verbreiterung des therapeutischen Spektrums und eine Verbesserung der Verträglichkeit erreicht werden.
- b3 Coffein wurde dem Triaminic hinzugefügt, um den sedativen Eigenschaften der Antihistamine entgegenzuwirken, da Coffein eine starke Erregung des Zentralnervensystems bewirkt (GOODMAN und GILMAN 1965).



- c RHINOPRONT[®] ist ein orales Schnupfenmittel mit einer kontinuierlichen Langzeitwirkung über 10–12 Stunden bei einmaliger Einnahme. Dieser Langzeiteffekt wird erreicht, indem die beiden Bestandteile von Rhinopront, Phenylephrin und Carbinoxamin, in den sogenannten Pellets enthalten sind, kleine Kügelchen, aus denen die beiden Substanzen kontinuierlich durch Diffusion freigesetzt werden. Diese zeitgesteuerte Freigabe und der Ionenaustausch sind unabhängig von wechselnden pH-Verhältnissen und Enzymaktivitäten im Magen-Darm-Trakt.

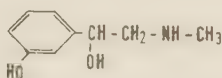
Zusammensetzung von Rhinopront in einer Kapsel:

Phenylephrin-hydrochl.	20 mg
Carbinoxaminmaleat	4 mg

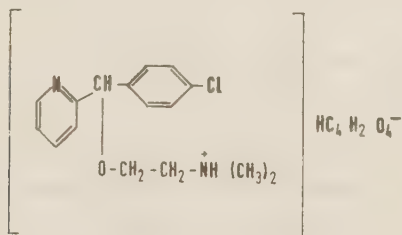
- c1 Phenylephrin ist ein Sympathicomimetikum aus der Adrenalinreihe und unterscheidet sich chemisch vom Adrenalin durch das Fehlen der phenolischen OH-Gruppe in 4-Stellung. Phenylephrin ist ein starker α - Rezeptorerreger mit einem kleinen Effekt auf die β - Rezeptoren. Dies wird zum großen Teil durch eine direkte Wirkung auf den Rezeptor und nur zum kleinen Teil durch die Fähigkeit, Noradrenalin freizusetzen, hervorgerufen. Durch diese vasokonstriktorischen Eigenschaften ist Phenylephrin besonders zur Schleimhaut-

abschwellung bei Rhinitis, Sinusitis und Heuschnupfen geeignet. Der vasokonstriktorische Effekt ist zwar etwas geringer als bei Ephedrin, dafür aber länger anhaltend (GOODMAN und GILMAN 1965). Durch die Depotform in Rhinoprone soll der periphere Kreislauf durch Phenylephrin nicht beeinträchtigt werden.

Die vasokonstriktorische Wirkung von Phenylephrin auf die Nasenschleimhaut wurde von JACKSON und MARTINEZ (1965) mit Hilfe von photometrischen Messungen bestimmt.



c2 Carbinoxamin ist ein starker und wirkungsvoller Histaminantagonist und besitzt eine signifikant atropinartige Wirkung. Auch hier sollen durch die verzögerte Freigabe keine negativen Effekte auftreten (GOODMAN und GILMAN 1965).



III. V E R S U C H S G R U N D L A G E

Seit Jahrzehnten ist man bemüht, geeignete Methoden zur Messung des Widerstandes zu finden, den die Nase der Atemluft entgegensetzt. Es wurden viele Verfahren entwickelt, die teils auf subjektiven, teils auf objektiven Grundlagen beruhen, z. B. SEMERAK (1958), SCHLORHAUFER (1963), SAUTER (1930), RÜDIGER (1960), WILDE (1964), STOKSTED und NIELSEN (1957), BEICKERT (1951), Mc. LAURIN (1963).

Zur Zeit ist die Rhinomanometrie die sicherste Methode, denn sie liefert objektive und relativ genaue Meßwerte. Bei den Untersuchungen dieser Arbeit wird die posteriore Rhinomanometrie mit Druckabnahme im Pharynx durch den Mund (siehe bei v. ARENTSSCHILD 1966) verwendet, wobei man den Strömungswiderstand von Nase und Epipharynx gleichzeitig bestimmt. Das Gerät wurde von FISCHER in unserer Klinik entwickelt. Für die Abhängigkeit von Druckdifferenzen wurden von SPOOR, DRETTNER, CRAIG, SOLOMON und STOHRER verschiedene Formeln angegeben (zitiert nach v. ARENTSSCHILD 1966). Will man den Nasenwiderstand mit einer nur von der Nase abhängigen Zahl angeben, ist es zweckmäßig, den Quotienten aus Druckdifferenz und dem Quadrat der Volumenströmung zu verwenden.

$$\text{Nasenwiderstand} = \frac{p}{v^2}$$

Durch Multiplikation mit 1000 ergeben sich für den klinischen Gebrauch einprägsamere Zahlen.

$$\text{Nasenwiderstand} = \frac{p}{v^2} \cdot 1000 \frac{\text{mm H}_2\text{O}}{(\text{dm}^3/\text{min})^2}$$

IV. U N T E R S U C H T E P E R S O N E N

Jedes der 3 genannten Medikamente wird bei 20 Patienten untersucht und beobachtet. Es sind solche Personen ausgesucht, bei denen die Nasenatmung mehr oder weniger behindert ist.

Mit Arbid werden 9 Männer und 11 Frauen im Alter von 22-66 Jahren behandelt. Hierbei entfallen auf

hypertrophierte Schleimhaut	8 Patienten
akute Rhinitis	10 Patienten
vasomotorische Rhinitis	2 Patienten

Mit Triaminic werden 8 Männer und 12 Frauen im Alter von 14-58 Jahren behandelt. Hierbei entfallen auf

hypertrophierte Schleimhaut	9 Patienten
akute Rhinitis	9 Patienten
vasomotorische Rhinitis	2 Patienten

Mit Rhinopront werden 14 Männer und 6 Frauen im Alter von 19-59 Jahren behandelt. Hierbei entfallen auf

hypertrophierte Schleimhaut	6 Patienten
akute Rhinitis	13 Patienten
vasomotorische Rhinitis	1 Patient

V. V E R S U C H S D U R C H F Ü H R U N G

Der Ablauf der Messungen ist in jedem Falle der gleiche. Zu Beginn des Versuches wird bei allen Patienten der Nasenwiderstand bestimmt. Die Veränderungen des Nasenwiderstandes können dann ausschließlich auf Änderungen der Nasenschleimhautschwellung bezogen werden. Unmittelbar darauf nehmen die Versuchspersonen eine Tablette des zu prüfenden Medikamentes ein. Daraufhin werden die weiteren Messungen durchgeführt, je nach der Art des Medikamentes in verschiedenen Zeitabständen und für unterschiedliche Zeitdauer. Hierdurch kann der Zeitpunkt des Wirkungseintrittes und des Wirkungsmaximums ermittelt, sowie die Wirkungstendenz des Mittels festgestellt werden. Während des Versuches erhalten die Patienten keine anderen Medikamente, die die Ergebnisse in irgendeiner Weise beeinflussen könnten. Die weiteren Zeiten der Messungen liegen für

a. Arbid

bei 5 und 10 Minuten, daraufhin in Zeitabständen von 10 Minuten bis zum Ende des Versuches nach 60 Minuten Gesamtzeit.

b. Triaminic

bei 5, 10 und 15 Minuten, daraufhin in Zeitabständen von 15 Minuten bis zum Ende des Versuches nach 180 Minuten Gesamtzeit.

c. Rhinopront

bei 15, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120, 150 und 180 Minuten, daraufhin in Zeitabständen von 60 Minuten bis zum Ende des Versuches nach 480 Minuten Gesamtzeit.

VI. AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Allgemeines:

Bei der Auswertung der Ergebnisse werden 2 Gruppen gebildet:

Gruppe 1 Patienten, bei denen eine deutliche Wirkung, unabhängig von der Wirkungsdauer des Medikamentes eintritt.

Gruppe 2 Patienten, bei denen keinerlei Wirkung zu verzeichnen ist. Diese Gruppe wird gesondert betrachtet und ihr relativer Anteil für jedes Medikament bestimmt.

Bei diesen Patienten wird nach Versuchsende ein Test mit lokaler Applikation von Otriven-Nasentropfen unternommen, wobei in jedem Falle nach 10 Minuten eine Abschwellung der Schleimhaut festgestellt werden kann.

Eine weitere Unterteilung der Gruppe 1 in Patienten, bei denen die Wirkung bei Versuchsende noch deutlich vorhanden und in Patienten, bei denen die Wirkung schon vorher abgeklungen ist, hat sich bei der rechnerischen Auswertung als nicht sinnvoll erwiesen.

Für jedes Medikament werden nachstehende Größen ermittelt:

Wirkungseintritt

(in Minuten)

Zeitpunkt, an dem der Nasenwiderstand auf 90 % seines ursprünglichen Wertes abgesunken ist.

Wirkungsmaximum

Geringster Nasenwiderstand

(in % des Anfangszustandes)

Eintritt des Wirkungsmaximums

Zeitpunkt, an dem der Nasenwiderstand den geringsten Wert erreicht.

(in Minuten)

Wirkungsdauer

Zeitpunkt, an dem, gemessen ab Versuchsbeginn, 90 % des anfänglichen Nasenwiderstandes wieder überschritten werden. Sofern der Nasenwiderstand bis zum Versuchsende 90 % des anfänglichen Wertes nicht übersteigt, wird die Wirkungsdauer entsprechend dem Meßkurvenverlauf geschätzt.

(in Minuten)

Für jede der 4 Größen wird aus den von n Personen vorliegenden Meßwerten $x_1, x_2, \dots, x_n$ der Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum (x_i)}{n}$$

sowie die Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

errechnet. Aus beiden Werten wird sodann der wahre Mittelwert μ der zugrundeliegenden Grundgesamtheit mit Hilfe der Schätzungsgleichung

$$\bar{x} - t_{v_i} \cdot \alpha \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + t_{v_i} \cdot \alpha \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$$

ermittelt. Der Koeffizient $t_{v_i} \alpha$ wird nach Student für eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ (5 %) und $v = n - 1$ Freiheitsgrade den Tabellen der Documenta Geigy (1960) entnommen.

Ergebnisse:

		ARBID ^①	TRIAMINIC ^①	RHINOPRONT ^①
Zahl der untersuchten Patienten		20 = 100 %	20 = 100 %	20 = 100 %
davon Gruppe 1 siehe Seite 23		17 = 85 %	17 = 85 %	17 = 85 %
davon Gruppe 2 für Ergebnisse nicht berücksichtigt		3 = 15 %	3 = 15 %	3 = 15 % x)
Versuchsdauer	min	60	180	480

x) 1 Patient wurde nicht berücksichtigt, da sich gegen Ende der Versuchsdauer Werte in Höhe des mehrfachen anfänglichen Nasenwiderstandes ergaben.

ARBID [®]	TRIAMINIC [®]	RHINOFRONT [®]
--------------------	------------------------	-------------------------

Wirkungseintritt

Mittelwert $\bar{x}$	min	2,4	4,3	8,1
Standardabweichung	min	$\pm 4,0$	$\pm 6,3$	$\pm 12,1$
Vertrauensbereich *	min	0,3-4,4	1,1-7,5	1,9-14,5

Wirkungsmaximum

Mittelwert $\bar{x}$	%	31	16	25
Standardabweichung	%	± 16	± 12	± 11
Vertrauensbereich *	%	23-39	20-32	19-30

Eintritt des Wirkungsmaximums

Mittelwert $\bar{x}$	min	26	78	140
Standardabweichung	min	± 21	± 7	± 157
Vertrauensbereich *	min	15-36	48-107	60-220

Wirkungsdauer

Zur Ermittlung beigezogene Patientenzahl **		13	10	14
Mittelwert $\bar{x}$	min	59	154	380
Standardabweichung	min	± 22	± 94	± 239
Vertrauensbereich *	min	46-72	67-201	242-518

* Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %

** Bei den restlichen Patienten übersteigt die Meßkurve bis Versuchsende nicht 90 % Anfangszustand und zeigt auch keine deutlich steigende Tendenz.

Die in der Tabelle ausgewiesenen Standardabweichungen zeigen allerdings, daß die gefundenen Mittelwerte infolge der beschränkten Anzahl der Versuchspersonen in ihrer Bedeutung relativiert werden.

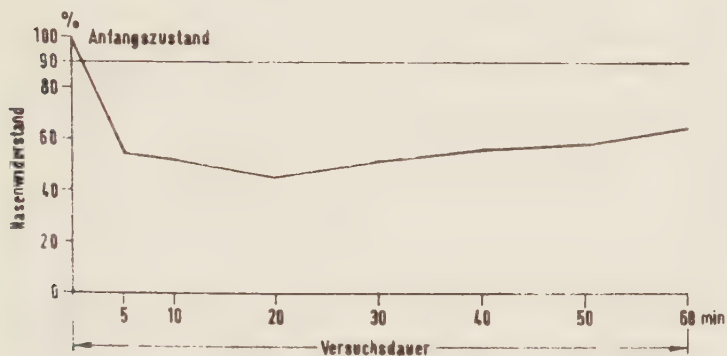
Für die Mittelwerte des Wirkungsmaximums in der Tabelle wurde ebenso wie für den Verlauf der Meßkurven eine relative Darstellung gewählt, indem jeweils die vor Beginn der Medikation vorhandenen Werte des Nasenwiderstandes gleich 100% gesetzt und alle späteren Messungen darauf bezogen wurden. Die Zeitwerte erscheinen in Tabelle und Kurven als absolute Werte.

Die Kurven (Bild 1, 2, 3 und 4) zeigen über die Dauer der Versuche hinweg den Verlauf der für die jeweiligen Meßzeitpunkte gemittelten prozentualen Einzelmeßwerte.

Während die Kurvenwerte somit Mittelwerte gleicher Meßzeitpunkte sind, entstanden die Tabellenwerte als Mittelwerte der auf Seite 23/24 bzw. in der Tabelle genannten auf die Einzelperson bezogenen Kenngrößen. Sie fallen also nicht wie die Kurvenwerte zu gleichen sondern zu verschiedenen Zeitpunkten an. Infolge dieses unterschiedlichen Ansatzes der Mittelwertbildung divergieren auch die den Kurven und der Tabelle zu entnehmenden Werte.

Bild 1ARBID[®] (Wirkungsverlauf)

Mittlere Meßwerte des Nasenwiderstandes in % des Anfangszustandes über Meßzeitpunkt (17 Patienten)



$$\text{Nasenwiderstand absolut} = \frac{p}{v^2} \cdot 1000 \left[\frac{\text{mm H}_2\text{O}}{(\text{dm}^3/\text{min})^2} \right]$$

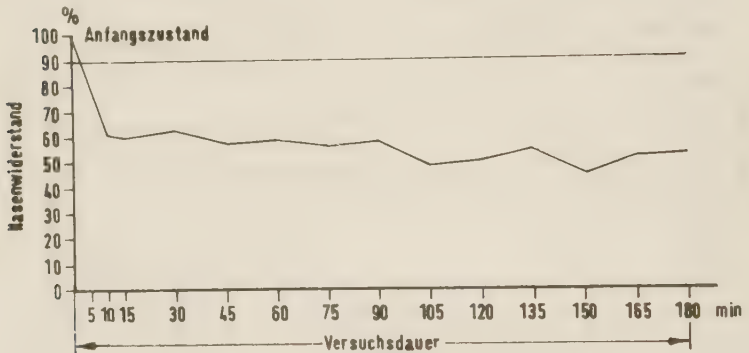
Zu ähnlichen Aussagen gelangten auch die Verfasser BACHE (1964), BARZ (1963), BETLEJEWSKI (1964), HOOK (1963) und RUPPERT (1965), als sie die Wirksamkeit von Arbid erprobten. Ihre Prüfungen stützten sich jedoch nur auf die Angaben der Patienten und das rhinoskopische Bild.

Eine Patientin, die über starke Müdigkeit nach der Einnahme von Arbid klagt, wird vom Versuch ausgeschlossen. Bei den anderen untersuchten Personen können keine Nebenwirkungen festgestellt werden.

Bild 2

TRIAMINIC[®] (Wirkungsverlauf)

Mittlere Meßwerte des Nasenwiderstandes in % des Anfangszustandes über Meßzeitpunkt (17 Patienten)



$$\text{Nasenwiderstand absolut} = \frac{p}{v^2} \cdot 1000 \left[\frac{\text{mm H}_2\text{O}}{(\text{dm}^3/\text{min})^2} \right]$$

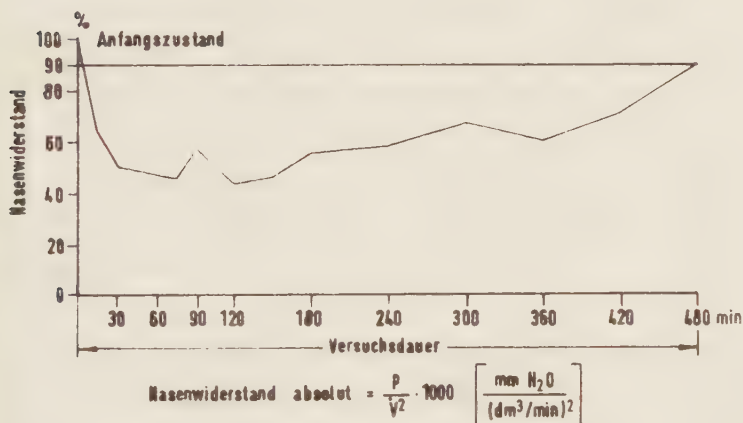
Auch BARAVELLI und CERONI (1962) und HECHL (1962) konnten bei der klinischen Prüfung gute Erfolge mit Triaminic erzielen. HECHL (1962) und SCHLOTTER (1962) benutzten nur die Angaben ihrer Patienten, während von BARAVELLI und CERONI (1962) noch elektrophotoplethysmographische Untersuchungen durchgeführt wurden, um den vasokonstriktorischen Effekt von Triaminic zu prüfen.

Über Nebenwirkungen klagt keiner der Patienten.

Bild 3

RHINOPRONT® (Wirkungsverlauf)

Mittlere Meßwerte des Nasenwiderstandes in % des Anfangszustandes über Meßzeitpunkt (17 Patienten)



FLADUNG (1967) konnte mit Rhinopront therapeutischen Effekt erzielen, den er als "ausgezeichnet" beschreibt. Seine Ergebnisse basierten aber nur auf der Befragung der Patienten nach deren subjektiven Eindrücken.

Eine Patientin klagt über Dröhnen im Kopf, sonst werden keine Beschwerden angegeben.

Nur bei einem Patienten kann eine ganz geringe Blutdrucksteigerung beobachtet werden, während die übrigen keine Blutdruckänderungen zeigen.

ARBID, TRIAMINIC, RHINOPRONT® (Wirkungsverlauf)

Mittlere Meßwerte des Nasenwiderstandes in % des Anfangszustandes
über Meßzeitpunkt

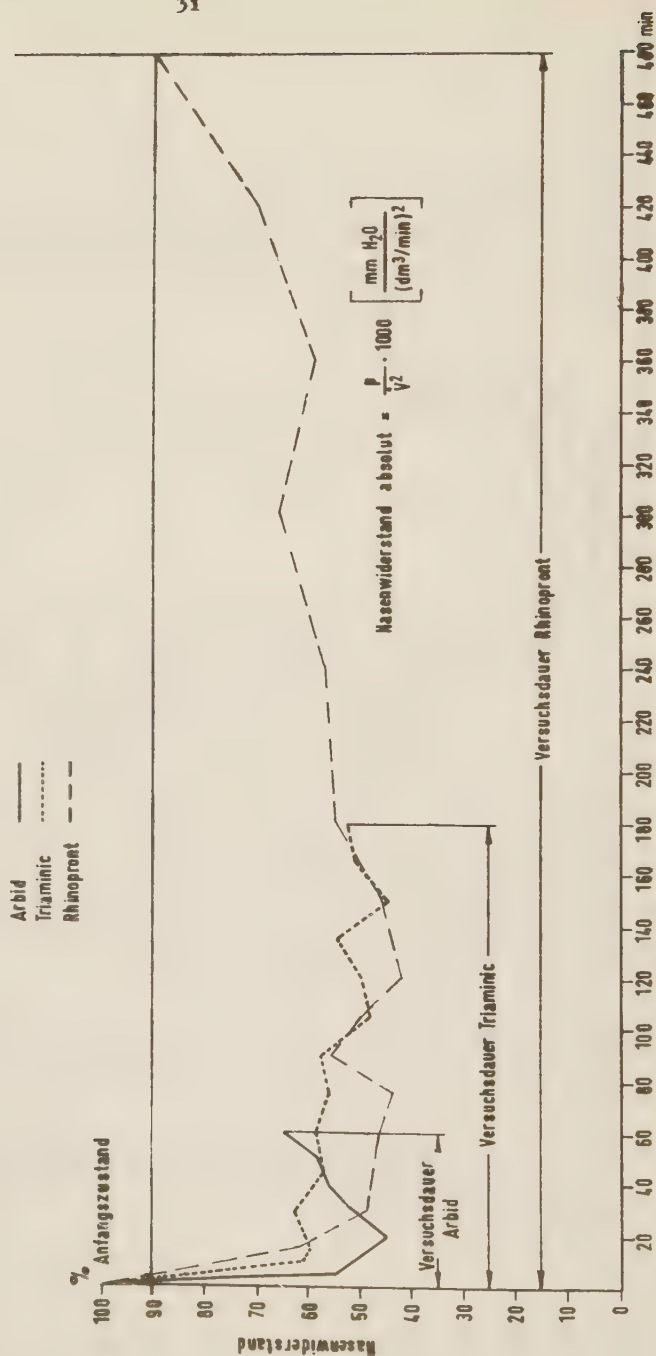


Bild 4

Über gleichem Zeitmaßstab sind die mittleren prozentualen Meßwerte der drei untersuchten Medikamente aufgetragen. Aus dem Verlauf der Wirkungskurven ist der kurzzeitige Wirkungseintritt von Arbid vor Triaminic und Rhinopront ersichtlich. Die Tabelle zeigt die gleiche Reihenfolge, wenn auch, wie bereits erwähnt, die Kurvenwerte mit den Tabellenwerten nicht übereinstimmen. Sowohl aus Bild 4 als auch aus der Tabelle ist ersichtlich, daß bei Arbid das Wirkungsmaximum zum frühesten Zeitpunkt erreicht wird, dagegen ergeben sich Kurven- und Tabellenwerte für Triaminic und Rhinopront zeitlich vertauscht.

Das Wirkungsmaximum ist in den Kurven für die 3 Präparate etwa gleich, während es sich nach der Tabelle in der Reihenfolge Arbid, Triaminic, Rhinopront zeigt.

Aus der Kurvendarstellung kann die Wirkungsdauer von Arbid als die geringste, die von Rhinopront als die längste erkannt werden. Die Kurve zeigt für Triaminic am Ende der Versuchsdauer keine ausgesprochen ansteigende Tendenz. Es kann jedoch aus der Tabelle ersehen werden, daß die Wirkungsdauer in der Reihenfolge Arbid, Triaminic, Rhinopront steigt.

Bild 5

Minimaler Nasenwiderstand (Wirkungsmaximum) in % des Anfangszustandes
über den absoluten Werten des Anfangszustandes



Bild 5

Aus der Verteilung der eingetragenen Meßwerte geht hervor, daß die prozentuale Senkung des Nasenwiderstandes umso größer ist, je höher der anfängliche absolute Nasenwiderstand liegt. Diese Tendenz ist bis etwa $175 \frac{\text{mm H}_2\text{O}}{(\text{dm}^3/\text{min})^2}$ erkenntlich. Darüber setzt sich in Bild 5 diese Erscheinung nicht mehr fort. Hinzu kommt, daß dieser Bereich nur von wenigen Patienten erreicht wird.

VII. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung der oralen Schnupfenmittel ARBID^①, TRIAMINIC^① und RHINOPRONT^① geprüft. Die hierfür bisher verwendeten Testmethoden gewährleisteten keine ausreichenden Ergebnisse. Die posteriore Rhinomanometrie ermöglicht dagegen durch die genaue Messung des Nasenwiderstandes objektive Aussagen über die abschwellende Wirkung von Medikamenten auf die Nasenschleimhaut.

Die pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Bestandteile der Medikamente werden dargestellt. Bei jedem der drei Präparate wird der Nasenwiderstand von 20 Patienten zu verschiedenen Meßzeiten, der unterschiedlichen Wirkungsdauer entsprechend, untersucht.

Für die einzelnen Medikamente werden der Zeitpunkt des Wirkungseintrittes und des Wirkungsmaximums, die Größe des Wirkungsmaximums und die Wirkungsdauer festgestellt.

Medikamente ohne Depotwirkung, wie z. B. ARBID^①, besitzen einen sehr schnellen Wirkungseintritt, aber auch die kürzeste Wirkungsdauer. Bei Medikamenten mit langer Depotwirkung, wie z. B. RHINOPRONT^①, tritt die Wirkung zwar etwas langsamer ein, hält aber viel länger an. Dazwischen stehen

Medikamente, die einen schnellen Wirkungseintritt, jedoch eine kürzere Depotwirkung besitzen, wie z. B. TRIAMINIC®.

Es kann gesagt werden, daß mit Hilfe der posterioren Rhinomanometrie der Wirkungsverlauf eines Medikamentes auf den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut festgestellt werden kann. Die an unserer Klinik entwickelte Methode der Rhinomanometrie (v. ARENTSSCHILD, Apparatur FISCHER) ist deshalb zur klinischen Prüfung von Präparaten, welche die Nasenschleimhaut beeinflussen, gut geeignet.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- v. ARENTSSCHILD, O. Der Nasenwiderstand bei Eigen- und Fremdstrommessung
Archiv klin. exp. Ohren-Nasen-Kehlkopfheilkunde 187 (1966)
664-668
- BACHE, H. M. Versuch einer erfolgreichen Schnupfenbehandlung
Med. Welt: 1964 2437-2439
- BARAVELLI, P. und CERONI, T. Exp. und klin. Beobachtungen bei der Behandlung von entzündlichen und reaktiven Prozessen der oberen Luftwege
Therap. Umschau XIX (1962)
97-101
- BARZ, C. A. Orale Schnupfenbehandlung mit Arbid
Dtsch. med. Journal 14 (1963)
610-611
- BEICKERT, P. Halbseitenrhythmus der vegetativen Innervation
Archiv für Ohren-Nasen-Kehlkopfheilkunde und Zeitschrift für HNO-Heilkunde 157 (1951)
404-411

Stellatumblockade bei Ozaena. Beobachtung über die Schwellbreite der Nasenschleimhaut
Archiv für Ohren-Nasen-Kehlkopfheilkunde und Zeitschrift für HNO-Heilkunde 157 (1951)
136-145
- BETLEJEWSKI, St. Der Landarzt 40 (1964)
210-211

DOCUMENTA GEIGY

Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage (1960) 32

FLADUNG, H.

Beitrag zur oralen Behandlung
akuter Rhinitiden
Med. Welt 18 (1967) 2179-2181GADDUM, J. H. und
KWIATKOWSKIThe action of Ephedrine
J. Physiol. 94 (1938) 87-100GOODMAN, L. S. und
GILMAN, A.The Pharmacological Basis of
Therapeutics
3. Auflage The Mac Millan Co.,
New York 1965

GREENSPAN, F.

An essay on the common cold
Archiv. Pediat. 60 (1943)
90-112

HECHL, P.

Über die symptomatische Behand-
lung des Schnupfens
Wiener. med. Wschr. 112 (1962)
819-820

HOOK, G.

Schnupfenbehandlung mit Arbid
im doppelten Blindversuch
Med. Welt: 1963 2305-2307JACKSON, R. J. und
MARTINEZ, I. R.Measurements of vascular changes
in the nasal mucosa
Ann. Otol. (St. Louis) 74 (1965)
433-440KAISER, K. und
MAURER, H.Ein Beitrag zur Behandlung peri-
pherer Durchblutungsstörungen
unter Berücksichtigung einer
neuen vasodilatatorischen Sub-
stanz
Ärzt. Wschr. 6 (1951) 677-686

KEEFER, C. S.

Control of common respiratory infections

J. Amer. med. Assoc. 121 (1943)
802-806KÜLZ, F. und
SCHNEIDER, M.Über neue gefäßerweiternde
SympathicomimetikaKlin. Wschr. 28 (1950) 535-537KUSCHINSKY, G. und
LÜLLMANN, H.Kurzes Lehrbuch der Pharmako-
logie2. Auflage Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1966Mc LAURIN, J. W. und
KOMET, H. und
AVEGNO, J.An evaluation of decongestant
properties by nasal rhinometry:
phenergan, phenergan expecto-
rant and phenergan expectorant
plus phenylephrineLaryngoscope 73 (1963)
1496-1504

LEGLER, U.

Intoxikationen durch Nasentrop-
fen im Säuglings- und Kleinkin-
desalterDtsch. med. Wschr. 84 (1959)
69-70

LENK, E.

Exp. Untersuchungen über ein ge-
fäßerweiterndes Mittel an der
NasenschleimhautBerliner Medizin 2 (1958)
355-358

LORENZ

Vortrag zum Symposium in Bad
Hennef 25. Oktober 1961Troponwerke Köln-Mülheim,
Berliner Straße 220-232

- MITTERMAIER, R. Über den Mißbrauch von schleimhautabschwellenden Mitteln in der Nase
Med. Klinik: 1948 522-523
- MØLLER, K. O. Pharmakologie als therapeutische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie
5. Auflage Schwabe und Co. Verlag Basel/Stuttgart 1966
- PUBLIC HEALTH SERVICE The common cold
Publications No. 106 (1955)
- REIMAN, H. A. Viral infections of respiratory tract
J. Amer. med. Assoc. 132 (1946)
487
- RÜDIGER, W. Die nasale Atemstoßmessung bei Antigenprovokation der Rhinopathia allergica
Archiv für Ohren-Nasen-Kehlkopfheilkunde und Zeitschrift für HNO-Heilkunde 176 (1960)
445-450
- RUPPERT, V. Beitrag zur Behandlung der perennialen allergischen Rhinitis bzw. vasomotorischen Rhinitis
Med. Welt: 1965 682-683
- SAUTER, M. Praktische Funktionsprüfung der Nasendurchgängigkeit
Zeitschr. für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 25 (1930) 325-344
- SCHJØRHAUFER, W. Prüfung eines vasokonstriktorischen Mittels (Nasivin)
HNO (Berlin) 11 (1963) 145-147

SCHLOTTER, J.

Erfahrungen mit der oralen Behandlung des Schnupfens

Der Landarzt, 38 (1962)
1093-1094

SEMERAR, A.

Objektive Beurteilung der Nasendurchgängigkeit

Zeitschr. für Laryng.-Rhinol.-Otologie 37 (1958) 248-261

SMILEY, D. F.

A study of the weekly incidence of colds in normal and in cold-susceptible groups throughout a winter

Amer. J. Hyg. 9 (1929)
477-479

The incidence of acute respiratory infections

U. S. nav. med. Bull. 42 (1944)
17-26

SOUBLYRAND, L.

Etude experimentale des médicaments vasomoteurs sur le cycle nasal

Revue de Laryngo.-Oto.-Rhinologie 85,1 (1964) 74-103STOKSTED, P. und
NIELSEN, J.

Rhinomanometrics measures of the nasal passage

Annals of Otol.-Rhino-Laryngology 66 (1957) 187-197TOWNSEND, J. G. and
SYDENSTRICKER, E.

Epidemiological study of minor respiratory diseases

Publ. Health Rep. 42 (1927)
99-121

WEISBERG, J. und
BRESLOW, I. und
PLAINS, M.

The evaluation of a nasal decon-
gestant preparation

Archives of Otolaryngology 83
(1966) 477-479

WIEMERS, K.

Über gefäßerweiternde Stoffe
aus der Adrenalinreihe

Med. Klinik 45 (1950)
453-455

WILDE, W.

Orale Rhinitis-Therapie

Ärztl. Praxis 38 (1964)
1555-1556

L E B E N S L A U F

Am 18. 1. 1944 wurde ich in Dresden als Tochter des Diplom-Ingenieurs Erich Zenker und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Führ geboren.

Nach dem Luftangriff vom 13. 2. 1945 fanden wir Aufnahme in Oberwartha bei Dresden. Dort trat ich 1950 in die Volksschule ein, die ich bis zur Übersiedlung nach Coburg im Jahre 1952 besuchte.

1954 bestand ich die Aufnahmeprüfung am Humanistischen Gymnasium Casimirianum zu Coburg und legte daselbst 1963 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Medizin. Dort bestand ich am 15. April 1966 die ärztliche Vorprüfung und am 8. August 1969 das Staatsexamen.

Seit August 1968 bin ich verheiratet.

Herrn Professor Dr. med. Hans Heinz NAUMANN, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, bin ich zu besonderem Dank für die Erlaubnis verpflichtet, meine Untersuchungen an seiner Klinik durchführen zu können.

Herrn Dr. v. ARENTSSCHILD danke ich für den Themavorschlag, seine Ratschläge und für die Durchsicht meiner Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Dr.-Ing. FISCHER, der mir als Konstrukteur des Versuchsapparates in technischen Fragen behilflich war, und den die Apparatur betreuenden Mechanikern Herrn CLAUS und Herrn RIEHLE.

Herr Professor Dr. Dr. FUCHS unterstützte mich bei der statistischen Auswertung, Herr Professor Dr. NEUBERT übernahm die Durchsicht des pharmakologischen Teiles meiner Arbeit.

